

⑯ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑰ 公開 昭和60年(1985)7月16日

A 61 K 31/545  
// C 07 D 501/20  
501/59

ADZ  
1 0 5

7169-4C

7169-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑱ 発明の名称 経口用セファロスポリン組成物

⑲ 特 願 昭58-240820

⑳ 出 願 昭58(1983)12月22日

㉑ 発 明 者 錦 戸 條 二 富士市蚊島2番地の1 旭化成工業株式会社内  
㉒ 発 明 者 鈴 木 伸 幸 延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内  
㉓ 出 願 人 旭化成工業株式会社 大阪市北区堂島浜1丁目2番6号  
㉔ 代 理 人 弁理士 清 水 猛

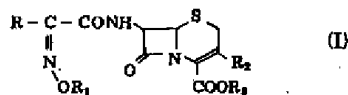
明 細 書

1 発明の名称

経口用セファロスポリン組成物

2 特許請求の範囲

一般式(I)



[ RはS、NおよびOから選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環基であるか、または複素環基に保護されてもよいアミノ基を置換基として有する複素環基を表わし、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の直鎖アルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>の分枝アルキル基、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>のアルコキシアルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>のシクロアルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>のシクロアルケニル基、芳香族基あるいは1~4個のN、S、Oを含む5~6員の複素環基および  $\begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ \text{R}_b \end{array} \text{COOH}$  (R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>は同じか、もしくは異なる2つの水素原子あるいはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基を表わす)、R<sub>2</sub>は-H、-Cl、

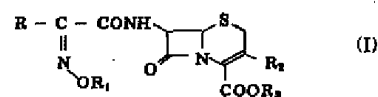
-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>、または-CH<sub>2</sub>SHet (Hetは塩素原子、硫黄の中から選ばれる1~4個の異項原子を含む5または6員の複素環および置換された複素環を表わす)、R<sub>3</sub>は水素もしくは生理学的に許容される塩あるいはカルボキシ基の保護基を表わす。]

で示されるセファロスポリン化合物にシヨ糖脂肪酸エステルを配合してなる経口用セファロスポリン組成物。

3 発明の詳細な説明

本発明は、経口用セファロスポリン組成物に関し、さらに詳しくは、下記一般式(I)で示されるセファロスポリン化合物にシヨ糖脂肪酸エステルを配合してなる経口用セファロスポリン組成物に関する。

一般式(I)



[ R は S、N および O から選ばれる少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有する 5 ないし 6 員の複素環基であるか、または複素環基に保護されてもよいアミノ基を置換基として有する複素環基を表わし、 $R_1$  は  $C_1 \sim C_3$  の直鎖アルキル、 $C_3 \sim C_6$  の分枝アルキル基、 $C_2 \sim C_6$  のアルコキシアルキル基、 $C_3 \sim C_6$  のシクロアルキル基、 $C_3 \sim C_6$  のシクロアルケニル基、芳香族基あるいは 1 ～ 4 個の N、S、O を含む 3

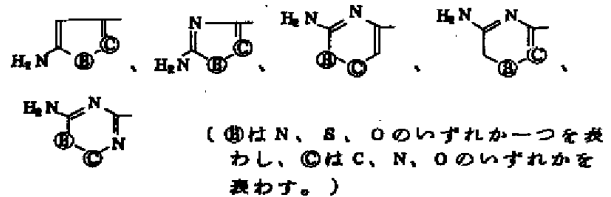
～ 6 員の複素環基および  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -CH-COOH \\ | \\ R_b \end{array}$  ( $R_a, R_b$  は同じか、もしくは異なつた水素原子あるいは  $C_1 \sim C_4$  のアルキル基を表わす)、 $R_2$  は  $-H$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2OCOCH_3$ 、または  $-CH_2SHe1$  ( $He1$  は窒素、酸素、硫黄の中から選ばれる 1 ～ 4 個の異項原子を含む 5 または 6 員の複素環および置換された複素環を表わす)、 $R_3$  は水素もしくは生理学的に許容される塩あるいはカルボキシル基の保護基を表わす。]

セファロスポリン系抗生物質は、抗生物質の中でも、安全性、抗菌力、抗菌スペクトラム等に優

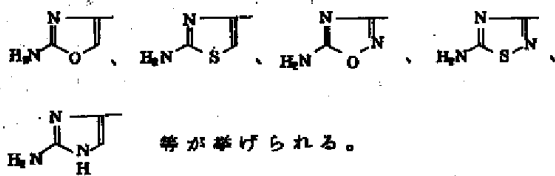
れ、最も使用頻度の高い抗生物質である。しかしながら、抗菌力、抗菌スペクトラム等に優れた薬剤は、ほとんどが注射剤であり、経口剤では、セファレキシンおよびその類似化合物が市販されているが、注射剤に比較し、抗菌力が劣っている。

したがつて、本発明は、抗菌力、抗菌スペクトラム等に優れたセファロスポリン系抗生物質に、シヨ糖脂肪酸エステルを配合することにより、経口吸収性が改善される新しい組成剤を見出したものである。この新しい組成剤は強い抗菌力と広範囲抗菌スペクトラムを有するセファロスポリン抗生物質の経口吸収を改善したものであり、本発明の意義は大きい。

前記一般式(I)において、具体的には、R として、

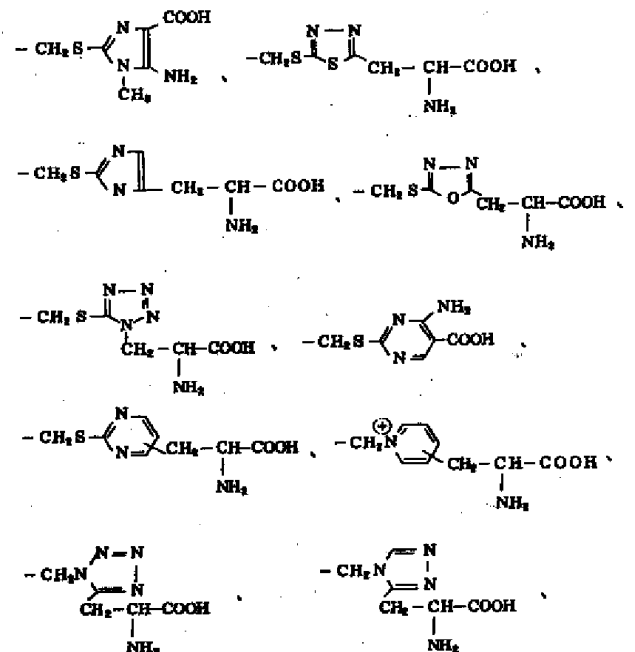
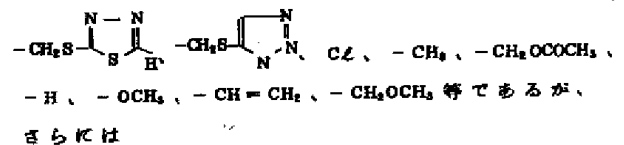
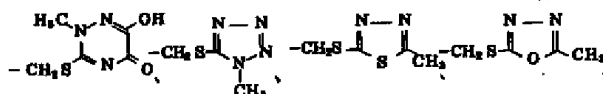


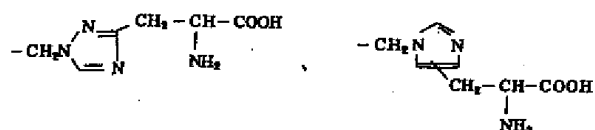
好ましくは  $\begin{array}{c} N \\ | \\ H_2N-C \\ | \\ O \end{array}$  であり、その 1 例を示すと、



次に、 $R_1$  は  $C_1 \sim C_3$  の直鎖アルキル、 $C_3 \sim C_6$  の分枝アルキル基、 $C_2 \sim C_6$  のアルコキシアルキル基、 $C_3 \sim C_6$  のシクロアルキル基、 $C_3 \sim C_6$  のシクロアルケニル基、芳香族基あるいは 1 ～ 4 個の N、S、O を含む 3 ～ 6 員の複素環基および  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -CH-COOH \\ | \\ R_b \end{array}$  ( $R_a, R_b$  は同じか、もしくは異なつた水素原子あるいは  $C_1 \sim C_4$  のアルキル基)を表わす。

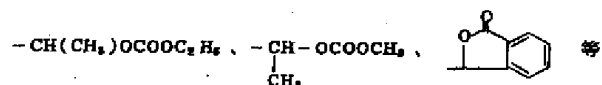
次に、 $R_2$  としては、通常用いられる 3 位置換基等が挙げられるが、例えば、





等を用いることもできる。上記 3 位置換体に限定される必要はない。

次に、R<sub>2</sub>は水素もしくはは生理学的に許容される塩と、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩の無機塩、あるいはリジン、アルギニン等の有機塩等が挙げられる。さらに、カルボキシル基の保護基として、例えば、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、



が擧げられる。

本発明に使用されるシヨ糖脂防酸エステルは、脂肪酸の炭素数が8個から5個のものが好ましく用いられ、天然に得られるもの、合成によつて得られるものでもよいが、好適には天然に得られるものが使用される。該脂肪酸としては、直鎖状分

ファー溶液に溶解あるいは懸濁し、投与することが  
 できるが、その他に、セファロスポリン系抗生  
 物質に対してシヨ糖脂肪酸エステルを粉末状で混  
 合し、湿式製粒法または乾式製粒法で顆粒を製造  
 するか、粉末のままでカプセルに充填しカプセル  
 剤とするか、または適当な賦形剤を添加後打錠し、  
 錠剤とすることもできる。

### 实施例 1

セフメノキシムナトリウム塩 40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル（結合脂肪酸はステアリン酸約 50%、パルミチン酸約 70%であり、エステル組成はモノエステル約 70%、ジトリエステル 30%の組成比を有するもの）50 mg/kgに相当する量を水に混合したものを、ウイスター系ラット（7週令，♂）に経口投与を行なつた。対照として、セフメノキシムナトリウム塩の同量を水溶液としてシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

各ラットは24時間にわたり尿を採取し、尿中のセフメノキシム量はバイオアッセイ法および高

球状のものがあるが、好ましくは直鎖状のものが  
 使用される。好ましく用いられる脂肪酸としては、  
 カブロン酸、カプリン酸、ミリスチン酸、ステア  
 リン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、オレイン酸  
 等である。シロ糖には1級アルコールが3個存在  
 し、脂肪酸が1個（モノエステル型）、2個（ジ  
 エステル型）、3個（トリエステル型）結合した  
 ものが存在するが、モノエステル、ジエステル、  
 トリエステルの混合物であつてもよく、また、上  
 記脂肪酸の2〜3種の混合エステルでもよい。モ  
 ノエステル型の比率の高いほど経口吸収促進性が  
 よい。すなわち、HLBの大きいものほど経口吸収  
 促進性がよいことが、本発明によつて明らかにさ  
 れた。

シロ糖脂肪酸エステルはセフアロスポリン系抗生物質に対して、重量比で0.01～50倍の範囲で用いることができ、好ましくは0.05から20倍である。

本発明組成物は、セフトロキサリン系抗生物質とシヨ糖脂肪酸エステルを水あるいはリン酸バッ

速液体クロマトグラフィーにより定量を行なった。  
バイオアッセイ法においては、試験菌は *E. coli*  
NIHJ-3C2 を用いて測定を行ない、高速液体ク  
ロマトグラフィーにおいては、マイクロボンダ  
パック C<sub>18</sub> を分析用カラムとして用いた。

## セフメノキシムの尿中排泄率 (%)

セフメノキシムナトリウム	40 mg/kg	}	20%
シヨ糖脂肪酸エステル	50 mg/kg		
セフメノキシムナトリウム	40 mg/kg		

### 实施例 2

セフテゾキシムナトリウム塩 40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル（結合脂肪酸はステアリン酸約30%、パルミチン酸約70%であり、エステル組成はモノエステル50%、ジトリエステル50%の組成比を有するもの）40 mg/kgに相当する量を水に混合したものをウイスター系ラット（7週令、♂）に経口投与を行なつた。対照として、セフテゾキシムナトリウム塩の同量を水溶液としてシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラット

に経口投与した。

セフチゾキシムの尿中排泄率(%)

セフチゾキシムナトリウム	40 mg/kg	} 18%
シヨ糖脂肪酸エステル	40 mg/kg	
セフチゾキシムナトリウム	40 mg/kg	0.3%

次に、シヨ糖脂肪酸エステルを下記の化合物を用いて、上記実験方法とまったく同様の条件において行なつた結果は、以下のとおりであつた。

セフチゾキシムの尿中回収率(%)

- 1) パルミチン酸約70%、ステアリン酸約30%、モノエステル70%、ジトリエステル30% 25%
- 2) パルミチン酸約30%、ステアリン酸約70%、モノエステル約20%、ジトリエステル約80% 10%
- 3) ラウリン酸50%、モノエステル70%、ジトリエステル30% 26%
- 4) パルミチン酸約70%、ステアリン酸約30%、モノエステル90%、ジトリエステル10% 30%

実施例3

7β-[(Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(メトキシイミノ)アセトアミド]-3-[4

セフエム-4-カルボン酸(化合物⑩)40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル20 mg/kgに相当する量(パルミチン酸約70%、ステアリン酸約30%、モノエステル70%、ジトリエステル30%)をリン酸バッファ溶液に混合したものを、ウイスター系ラット(7週令、8)に経口投与を行なつた。対照として、化合物⑩をリン酸バッファ溶液としてシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与を行なつた。

尿中排泄率(%)

化合物⑩	40 mg/kg	} 39%
シヨ糖脂肪酸エステル	20 mg/kg	
化合物⑩	40 mg/kg	23%

実施例5

7β-[(Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(メトキシイミノ)アセトアミド]-3-[(2-アミノ-2-カルボキシ)エチルイミダゾール-2-イル-チオメチル]-5-セフエム-4-カルボン酸(化合物⑪)20 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エ

-アミノ-5-カルボキシ-N-メチルイミダゾール-2-イルチオメチル]-3-セフエム-4-カルボン酸(化合物④)40 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル40 mg/kgに相当する量(パルミチン酸約70%、ステアリン酸約30%、モノエステル90%、ジトリエステル10%)をリン酸バッファ溶液に混合したものを、ウイスター系ラット(7週令、8)に経口投与を行なつた。対照として、化合物④のリン酸バッファ溶液にシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずに、ラットに経口投与を行なつた。

尿中排泄率(%)

化合物④	40 mg/kg	} 52%
シヨ糖脂肪酸エステル	40 mg/kg	
化合物④	40 mg/kg	28%

実施例4

7β-[(Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(メトキシイミノ)アセトアミド]-3-[5-(2-アミノ-2-カルボキシ)エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル-チオメチル]-3-

ステル20 mg/kgに相当する量(パルミチン酸約70%、ステアリン酸約30%、モノエステル90%、ジトリエステル10%)をリン酸バッファ溶液に混合したものを、カニクイザル(約4kg、8)に経口投与を行なつた。対照として、化合物⑤をリン酸バッファ溶液としてシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにカニクイザルに経口投与を行なつた。

尿中排泄率(%)

化合物⑤	20 mg/kg	} 41%
シヨ糖脂肪酸エステル	20 mg/kg	
化合物⑤	20 mg/kg	24%

実施例6

セフチゾキシムナトリウム塩10 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル(結合脂肪酸はステアリン酸約30%、パルミチン酸約70%であり、エステル組成はモノエステル70%、ジトリエステル30%の組成比を有するもの)10 mg/kgに相当する量をカプセルに充填し、ビーグル犬(約10kg、

8) に経口投与した。対照として、セフチゾキシムナトリウム塩 10 mg/kg の同量を水溶液としてシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにカプセルに充填し、ビーグル犬に経口投与した。

## セフチゾキシムの尿中排泄率 (%)

セフチゾキシムナトリウム塩	10 mg/kg	} 2.4 %
シヨ糖脂肪酸エステル	10 mg/kg	
セフチゾキシム	10 mg/kg	0.3 %

## 実施例 7

セフオダキシムナトリウム塩 20 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (結合脂肪酸はステアリン酸約 30%、パルミチン酸約 70% であり、エステル組成はモノエステル約 50%、ジトリエステル約 50% の組成比を有するもの) 10 mg/kg に相当する量を水に混合したものをウイスター系ラット (7週令, 8) に経口投与を行なった。対照として、セフオダキシムナトリウムの同量を水溶液としてシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

## セフアトリアキソンの尿中排泄率 (%)

セフアトリアキソン	20 mg/kg	} 2.2 %
シヨ糖脂肪酸エステル	10 mg/kg	
セフアトリアキソン	20 mg/kg	0.3 %

## 実施例 9

セフメノキシムの 4 位カルボキシシル基をアセトキシメチルエステル化した化合物 30 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (結合脂肪酸はステアリン酸約 70%、パルミチン酸約 30%、モノエステル 70%、ジトリエステル 30%) 50 mg/kg に相当する量をカルボキシメチルセルロースの 5% 水溶液に懸濁し、ビーグル犬 (約 10 kg, 8) に経口投与を行なった。対照として、セフメノキシムの 4 位カルボキシシル基をアセトキシメチルエステル化した化合物の同量をシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにカルボキシメチルセルロースの水溶液として投与した。

## セフオダキシムの尿中排泄率 (%)

セフオダキシムナトリウム塩	20 mg/kg	} 1.8 %
シヨ糖脂肪酸エステル	10 mg/kg	
セフオダキシムナトリウム塩	20 mg/kg	0.2 %

## 実施例 8

セフアトリアキソン 20 mg/kg、シヨ糖脂肪酸エステル (結合脂肪酸はステアリン酸約 30%、パルミチン酸約 70% であり、エステル組成はモノエステル 90%、ジトリエステル約 10% の組成比を有するもの) 10 mg/kg に相当する量をリン酸バッファー (pH 7) 水に懸濁もしくは溶解したものを、ウイスター系ラット (7週令, 8) に経口投与を行なった。対照として、セフアトリアキソンの同量をリン酸バッファー水溶液としてシヨ糖脂肪酸エステルを添加せずにラットに経口投与した。

## セフメノキシムの尿中排泄率 (%)

セフメノキシムの 4 位カルボキシシル基のアセトキシメチルエステル化合物	30 mg/kg	} 3.2 %
シヨ糖脂肪酸エステル	50 mg/kg	
セフメノキシムの 4 位カルボキシシル基のアセトキシメチルエステル化合物	30 mg/kg	9 %

代理人 清水



**DERWENT-ACC-NO:** 1985-207769

**DERWENT-WEEK:** 198534

*COPYRIGHT 2008 DERWENT INFORMATION LTD*

**TITLE:** Cephalosporin compsns. for  
peroral use contain a sucrose  
fatty acid ester

**INVENTOR:** NISHIKIDO J; SUZUKI N

**PATENT-ASSIGNEE:** ASAHI CHEM IND CO LTD[ASAH]

**PRIORITY-DATA:** 1983JP-240820 (December 22, 1983)

**PATENT-FAMILY:**

<b>PUB-NO</b>	<b>PUB-DATE</b>	<b>LANGUAGE</b>
JP 60132918 A	July 16, 1985	JA

**APPLICATION-DATA:**

<b>PUB-NO</b>	<b>APPL- DESCRIPTOR</b>	<b>APPL-NO</b>	<b>APPL-DATE</b>
JP 60132918A	N/A	1983JP- 240820	December 22, 1983

**INT-CL-CURRENT:**

<b>TYPE</b>	<b>IPC DATE</b>
CIPP	C07D501/20 20060101
CIPS	A61K31/545 20060101

CIPS	A61K31/546	20060101
CIPS	A61P31/04	20060101
CIPS	C07D501/59	20060101

**ABSTRACTED-PUB-NO:** JP 60132918 A

**BASIC-ABSTRACT:**

Compsns. comprise a cephalosporin cpd. of formula (I) and a sucrose-fatty acid ester. (where R is 5- or 6-membered heterocyclic ring contg. at least one hetero atom selected from S, N and O, which may have an opt. protected amino group; R1 is 1-6C linear alkyl, 3-6C branched alkyl, 2-6C alkoxyalkyl; 3-6C cycloalkyl 3-6C cycloalkenyl, aromatic group, 3-6 membered heterocyclic gp. having 1-4 hetero atoms selected from N, S and O or  $-(Ra)(Rb)CH-COOR$ , in which Ra and Rb are independently H or 1-4C alkyl; R2 is H, Cl, methyl, methoxy, methoxymethyl, vinyl, methoxycarbonylmethyl or  $-CH_2SHet$ , in which Het is opt. substd. 5- or 6-membered heterocyclic ring having 1-4 hetero atoms selected from N, O and S; R3 is H or physiologically acceptable carboxyl-protective gp.).

Pref. sucrose-fatty acid esters are those comprising sucrose and 5-8C fatty acid such as caproic, capric, myristic, stearic, palmitic, lauric or oleic acid. The esters may be mono-, di- or tri-esters. The amt. of ester is 0.01-50 times (by wt.) of (I).

USE/ADVANTAGE - (I) have strong antibacterial activity. Addn. of sucrose-fatty acid ester to (I)

makes peroral use of (I) possible.

**TITLE-TERMS:** CEPHALOSPORIN COMPOSITION PERORAL  
CONTAIN SUCROSE FATTY ACID ESTER

**DERWENT-CLASS:** B02

**CPI-CODES:** B02-C02; B02-C03; B02-C04; B07-  
A02;

**CHEMICAL-CODES:** Chemical Indexing M2 \*01\*  
Fragmentation Code D011 D013 D019  
E680 F010 F012 F014 F015 F019  
F020 F021 F029 F521 F710 G010  
G030 G040 G050 G100 G530 G542  
G543 G552 G553 G562 G563 H100  
H121 H181 H201 H521 H581 H582  
H592 H602 H621 H715 H721 J0 J012  
J013 J014 J1 J111 J112 J221 J271  
J3 J321 J5 J521 K0 K8 K840 L3  
L354 L9 L910 L922 L941 M210 M211  
M212 M213 M214 M215 M216 M231  
M232 M233 M240 M272 M273 M280  
M281 M282 M311 M312 M313 M314  
M315 M320 M321 M322 M331 M332  
M333 M340 M342 M349 M372 M373  
M381 M383 M391 M412 M431 M511  
M521 M522 M523 M530 M531 M540  
M541 M782 P220 V0 V031

Chemical Indexing M2 \*02\*  
Fragmentation Code F012 F013 F014  
F015 F016 F017 F019 F113 F123 H4  
H405 H422 H423 H424 H481 H482  
H483 H5 H521 H721 H722 H723 H8 J0  
J011 J012 J013 J2 J221 J222 J271  
J272 J273 K0 L8 L814 L818 L822  
L831 M1 M126 M141 M225 M231 M262



M281 M282 M283 M311 M323 M342  
M373 M393 M413 M431 M510 M522  
M530 M540 M782

Chemical Indexing M6 \*03\*  
Fragmentation Code P220 R111 R280

**SECONDARY-ACC-NO:**

**CPI Secondary Accession Numbers:** 1985-090520